FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 95

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alain BRIEU

Né le 10 juillet 1940, à la Baule, Loire-Atlantique

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le *19*

CONTRIBUTION

à l'étude des syndromes hypercalcémiques au cours des cancers avec métastases ostéolytiques

---

Président : M. André DOMART, Professeur

Imprimerie Réaumur, 100, rue Réaumur, Paris

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alain BRIEU

Né le 10 juillet 1940, à la Baule, Loire-Atlantique

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le *19*

CONTRIBUTION

à l'étude des syndromes hypercalcémiques au cours des cancers avec métastases ostéolytiques

---

Président : M. André DOMART, Professeur

Imprimerie Réaumur, 100, rue Réaumur, Paris

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er-3-1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Catala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyeur (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	
— —	DESGREZ (F.)
— —	POLONOVSKI (P.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale à titre personnel	BOURLIERE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LŒPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1. MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

	MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	PEQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Cliniques médicales — —	CONTE (M.)
Cliniques médicales — —	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Laribolsière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile e de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISGHOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2. CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)		DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
à titre personnel		BREHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologiquee t orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstértricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL (P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)

	MM.
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Stomatologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Physiologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.) Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.) Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être condisérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de mon Père.

Toute ma vie se bornera à tenter de l'imiter et à essayer de combler auprès des siens le gouffre que sa mort trop précoce a laissé.

A la Mémoire de ma Grand-Mère.

A ma Mère.

Grâce à son courage, son dévouement, son amour, tout me fut offert. Sans elle, rien ne m'eût été possible.
C'est à elle, avant tout, à qui je dois d'être Médecin, que cette thèse est dédiée.
Qu'elle ait la bonté d'y bien vouloir trouver un modeste témoignage de tout l'amour et de toute l'admiration que je lui voue.

A ma femme.
A Antoine, notre fils.

A tous mes amis.
A tous les miens.

A mon Maître,

le Professeur André Domart,
Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard,
qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse et me faire profiter pendant toute ma première année d'Internat de son enseignement.
Qu'il ait la générosité de trouver dans ce modeste travail un bien faible témoignage de toute l'admiration et de tout le respect que je lui porte.

A M. le Professeur Jean Hazard,
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
qui a eu la bonté de nous guider, si souvent, de ses précieux conseils.
Avec notre respectueuse reconnaissance.

A M. le Professeur Agrégé M. Gentilini.

Au Docteur J. Modai.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux.

Externat.

— *M. le Professeur J.-L. Lortat-Jacob.*

— *M. le Professeur M. Perrault.*

— *M. le Docteur J. Vignalou.*

— *M. le Docteur J.-B. Bouvier.*

— *M. le Professeur M. Kaplan.*

— *M. le Professeur R. Mallet.*

— *M. le Professeur H. Bricaire.*

Introduction

L'existence de syndromes paranéoplasiques est maintenant bien connue et admise par tous, et ce sont surtout les syndromes endocriniens que l'on rencontre avec une grande fréquence.

Cependant la découverte d'une hypercalcémie au cours d'un cancer est toujours source de discussions, a fortiori, si existent des métastases osseuses.

Nous nous proposons, à l'aide d'une observation personnelle et de quelques références à la littérature récente de voir si l'hypercalcémie peut être considérée comme un syndrome paranéoplasique au cours d'un cancer avec métastases ostéolytiques.

Nous envisagerons successivement :

— Le syndrome hypercalcémique et ses conséquences biologiques en particulier l'alcalose ;

— Les troubles du métabolisme phosphocalcique au cours des cancers secondaires des os avec métastases ostéolytiques ;

— Les théories avancées en faveur de l'existence de syndromes hypercalcémiques paranéoplasiques au cours des cancers avec ou sans métastase osseuses ;

— Enfin, nous ferons un bref rappel des thérapeutiques proposées pour le traitement des états hypercalcémiques aigus.

Syndrome hypercalcémique aigü au cours d'un cancer vésical avec métastases ostéolytiques

M. S. LEON, âgé de 69 ans, entre dans le service du Pr DOMART le 1er février 1968 pour des douleurs lombaires atroces apparues 20 jours auparavant.

Ces douleurs sont bilatérales, accentuées par le moindre mouvement, irradient en ceinture, sont calmées par le décubitus dorsal, cuisses demi-fléchies. Elles entraînent une impotence fonctionnelle rapidement croissante : 15 jours avant l'admission, le malade ne pouvait plus marcher qu'avec des cannes, à l'entrée la marche est devenue impossible.

On note un amaigrissement important mais qui ne put être chiffré, une grande asthénie musculaire.

Parmi les antécédents, on retrouve :

— Une gastrectomie pour ulcère en 1948 ;

— Surtout 2 interventions sur la vessie ;

— La première en 1964 ;

— La seconde en 1967 ; l'examen anatomo-pathologique a montré une tumeur vésicale papillaire sans envahissement du socle musculaire et parfaitement régulière du point de vue cyto-nucléaire.

A l'examen, on note :

— Une fièvre à 38° 2 ;

— Une soif vive avec une diurèse à 2 litres par 24 heures ;

— Une tension à 12-7,5.

Il existe, en outre, un hippocratisme digital, une hépatomégalie débordant de 2 travers de doigt le rebord costal, il n'y a pas d'anesthésie en bande para-rachidienne, les réflexes ostéo-tendineux sont conservés, le toucher rectal est normal, il n'y a pas de tumeur cervicale, les aires ganglionnaires sont libres.

Les examens complémentaires faits à l'entrée montrent essentiellement :

— Une natrémie à 145 mEq ;

— Une kaliémie à 3,3 mEq ;

— Une réserve alcaline à 34,5 mEq ;

— Une urée sanguine à 1,10 gr. ;

— La vitesse de sédimentation est accélérée : 60 à la première heure, 90 à la deuxième ;

— Enfin existe une leucocytose à 26.000 globules blancs avec polynucléose neutrophile ;

— Le pH urinaire est à 5.

Surtout, la calcémie est à 135 mg par litre, la phosphorémie à 42 mg avec une calciurie à 166 mg, une phosphaturie à 490 mg.

Les autres examens complémentaires sont reportés dans les courbes et tableaux suivants.

La radio pulmonaire est normale, la radio du rachis dorso-lombaire montre à l'évidence des métastases ostéolytiques. Le 6 février, l'état général se détériore rapidement, les signes de déshydratation deviennent manifestes, une réanimation est mise en route.

Entre le 6 et le 7 février, le malade reçoit :

— 5 litres de liquide, dont 4 litres de glucosé isotonique ;

— 500 ml de boissons ;

— 500 ml de chlorhydrate d'arginine ;

— 10 grammes de chlorure de sodium ;

— 6,5 grammes de potassium ;

— Ainsi que 500 mg d'EDTA sodique.

Cependant apparaissent d'importants troubles psychiques.

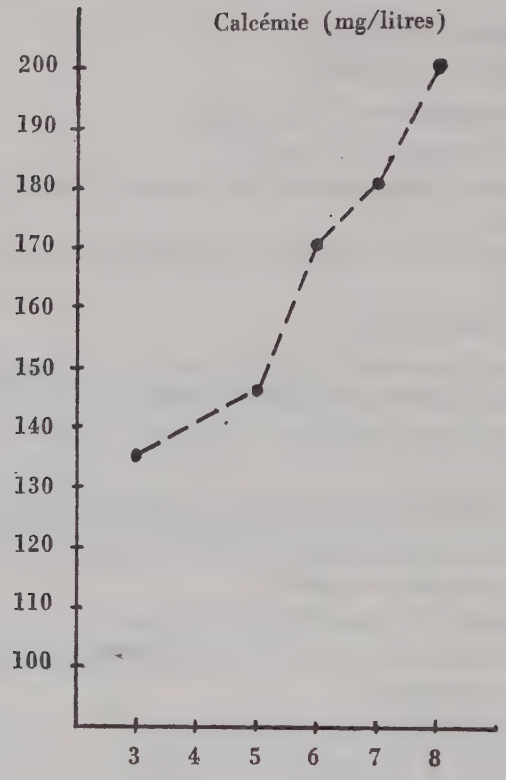
Le malade traverse des périodes d'agitation et d'obnubilation. Le lendemain apparaît un coma vigil, puis un coma profond accompagné de pauses respiratoires de 45 secondes. Devant cette aggravation rapide, le malade est transféré dans un service de réanimation où il est intubé et mis sous respiration artificielle.

Le 8 février, une ponction sternale montre une moelle désertique avec de nombreux placards de cellules métastatiques d'un épithélioma.

Le décès est survenu le lendemain, alors que le malade était sous perfusions de phosphates depuis 8 heures.

Au moment de l'exitus, la calcémie était à 200 mg, la phosphorémie à 43 mg.

Tableau A


Calcémie (mg/litres)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
3
4
5
6
7
8

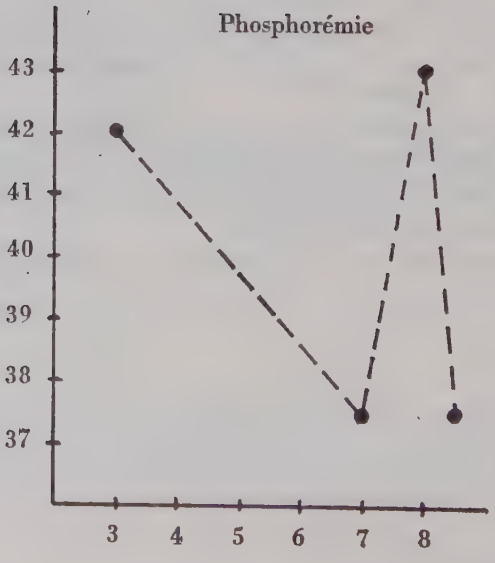

Phosphorémie
43
42
41
40
39
38
37
3
4
5
6
7
8

Tableau B

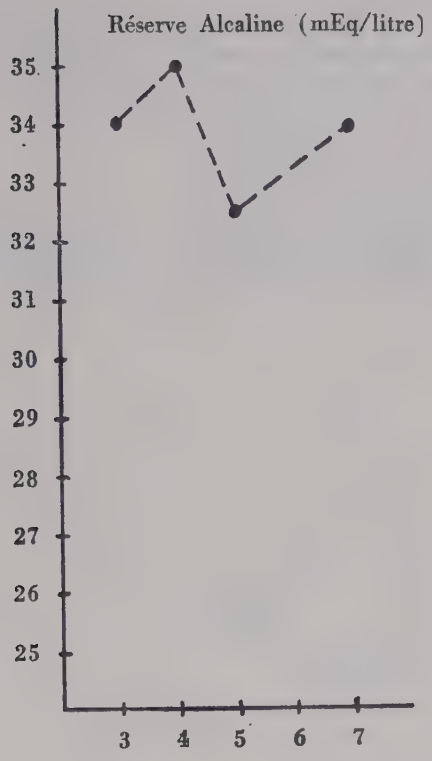


Tableau C

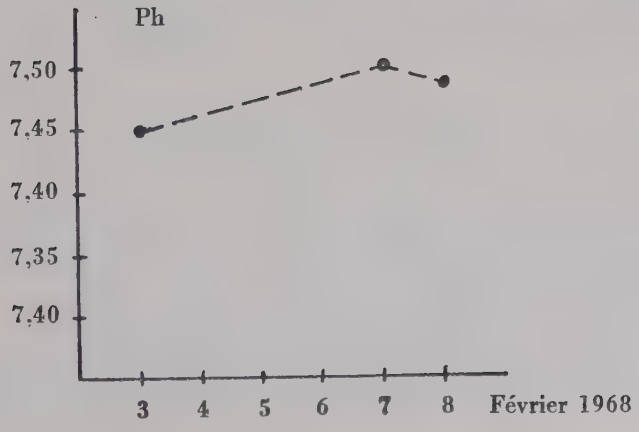


Tableau D

	Na	K	Cl	RA Meq	H	Prot.	Urée	Gly.	VS	pH	PO_2	pCO_2		Co_2 Plas	Sa O_2
4-2	148	3,3	103	34,5	40	65	1,10	1,45	60/90	7,45	63	47		72 vol %	91 %
4-2	139	3,8	103	35	35		1,20								
5-2	145	3,5	102	32,5	37	58	0,45	1,05							
6-2	145	3,1	106	31	34		1,20	1,80		7,46					
7-2	148	2,7	103	33	35	87	1,05	0,85				44			
8,2	146	3,8	103		35	58	1,40	1,35		7,44	82,5	45,3		73	96

Tableau E

— **Electrophorèse des Protéines**

Al	α_1	α_2	β	γ
36 %	9	17	16	26

— **Posphatases**

	Acides	Alcalines	Tartrates labiles
Le 3-2	5,3 U I	176	0,7 U I
Le 7-2	6,3	104	1,8

Compte rendu d'autopsie (Docteur Szekèly)

Abdomen. — Péritoine normal, grèle et colon normaux.

Gastrectomie : il n'y a pas de signe de cancérisation de la bouche de gastrojéjunostomie, mais soulevant la séreuse de la face postérieure gastrique, 3 nodules blancs et durs lenticulaires, de 1 à 3 mm de diamètre.

Le foie pèse 1.580 grammes, il est d'aspect macroscopique normal en dehors de 3 petites saillies noirâtres sous la capsule : à la coupe, elles sont formées de cavités multiloculaires a contenu bilieux, la rate pèse 150 grammes et des aires pâles à contours imprécis se retrouvent à la coupe ainsi que de petits nodules hémorragiques sous-capsulaires. Le pancréas est macroscopiquement normal, ainsi que les voies biliaires et l'ampoule de Vater.

Les surrénales présentent une hyperplasie bilatérale considérable, semblant faite de tissus cortical, de teinte jaune caractéristique, en nodules incomplètement dessinés. On retrouve à sa place normale un tissus médullaire normal. La glande droite pèse 34 grammes, la gauche 19 grammes.

Les reins ont une corticale un peu amincie, surtout à gauche, bosselée en surface et tigrée à la coupe. L'uretère droit est un peu dilaté, le gauche étroit et inséré dans le tiers moyen de son trajet par un tissu latéro-aortique scléreux assez abondant : dans ce bloc fibreux, des coupes sériées trouvent 5 à 6 ganglions blancs, très durs, d'aspect carcinomateux. L'abouchement vésical des uretères est facilement cathétérisable. La vessie est de grande taille, à droite une zone déprimée de 2 cm de diamètre, de contours irréguliers, a un fond scléreux presque lisse, blanc : elle correspond sans doute à l'une des interventions. Le trigone et le fond vésical portent de nombreuses petites masses légèrement bourgeonnantes, d'aspect hémorragique souvent.

La coupe dans l'épaisseur des parois vésicales et à distance montre un aspect de sclérose intense et étendue même dans le tissus celluleux voisin, mais il n'y a pas de nodule tumoral visible à l'œil nu de façon certaine. L'urèthre prostatique est de calibre normal avec une muqueuse apparemment normale. La prostate est très légèrement augmentée de volume et, à la coupe, on trouve dans le lobe droit plusieurs nodules blancs jaunâtres ramollis : cet aspect évoque plus une infection qu'un carcinome. Les testicules sont d'aspect normal, le gauche est un peu comprimé dans une volumineuse hydrocèle. L'aorte abdominale est normale, mais enserrée dans une gangue scléreuse qui remonte jusqu'à la hauteur des veines rénales. La veine cave et ses branches sont moins étroitement serrées, non sténosées.

Thorax. — Plèvres libres, poumons d'aspect légèrement congestifs sans autres anomalies : aucune formation intra-parenchymateuse, pleurale, ni ganglionnaire hilaire qui puisse évoquer une métastase.

La trachée est d'aspect normal ainsi que les gros vaisseaux médiastinaux ; ni sclérose, ni adénopathie dans le médiastin.

Péricarde normal, humide ; cœur de morphologie normale, mais le myocarde est œdémateux, ce qui souligne ses faisceaux en particulier dans le septum postérieur et le ventricule gauche voisin, mais ce n'est pas l'aspect d'un infarctus.

L'œsophage a une muqueuse d'aspect normal ; sur son tiers supérieur, de petits grains blanchâtres de 0,5 à 1 mm de diamètre sont enchassés dans la muqueuse ; on retrouve le même aspect sur la muqueuse buccale et, comme toutes les glandes salivaires principales sont très hyperplasiées, sans autres anomalies d'ailleurs, on rapporte cette anomalie à une hyperplasie probable des glandes salivaires accessoires des muqueuses.

La langue est normale, ainsi que le pharynx et le larynx.

La thyroïde est très volumineuse et pèse 49 grammes. Elle a la forme d'une thyroïde normale, un peu bosselée à laquelle seraient accollées des formations allongées dans le sens de la glande. Il existe de ces formations aux pôles inférieurs et supérieurs de chaque lobe, pouvant évoquer par leur situation des parathyroïdes hyperplasiques. Mais à la coupe il semble bien s'agir de tissus thyroïdien riche en vésicules colloïdes bien visibles à l'œil nu.

L'encéphale est prélevé ainsi que l'hypophyse. Celle-ci est un peu globuleuse, mais de volume subnormal sans anomalies à la coupe.

Prélèvement du segment rachidien D 11, D 12, L 1. La vertèbre D 12 est tassée, mais les trois sont envahies par de gros modules mal limités de tissus blanchâtre, deux détruisant les lamelles osseuses.

COMPTE RENDU HISTOLOGIQUE

45 prélèvements ont été effectués.

Vessie : Dans la « cicatrice » fibro hyaline qui, effectivement, mutile toute l'épaisseur de la paroi avec de nombreux points de surcharge calcique, se reconnaissent quelques rares cordons de cellules tumorales près de la surface. Dans les régions de la paroi vésicale proche de cette cicatrice, la tumeur prend un développement très infiltrant tant en surface, sous forme d'innombrables cordons grêles plongeant dans la musculeuse, qu'en profondeur, où les cordons plus massifs détruisent certains faisceaux musculaires et fusent par voie lympatique surtout, en larges coulées péri vasculaires et péri nerveuses jusqu'au tissu adipeux pelvien.

Les bourgeons de surface, en particulier celui qui paraissait hémorragique et dont la surface est nécrotique et calcifiée, malgré une structure d'ensemble de granulome inflammatoire banal et congestif, présentent de petites coulées tumorales dispersées en de multiples points, mais aucun de ces bourgeons n'est constitué de végétations papillaires.

La tumeur est faite de cellules polygonales à noyaux irréguliers et offre des différenciations malphigiennes discrètes, difficiles à identifier en surface, mais d'autant plus marquées qu'on est dans des cordons plus massifs en profondeur de la paroi, sans maturation kératique toutefois.

Elle intéresse au total une surface d'une dizaine de cm2 sur le plafond vésical et le trigone, surtout étendue à droite elle atteint la muqueuse du col vésical.

Partout le stroma est lâche et infiltré de lymphocytes et plasmocytes, formant en surface une nappe continue et en profondeur des manchons qui soulignent les espaces envahis, ainsi d'ailleurs que des vaisseaux indemnes apparemment.

Envahissement régional.

Dans le tissu adipeux pelvien péri vesical, l'envahissement est multinodulaire avec, là encore, une grande prédominance lymphatique, de nombreuses petites veines sont plus ou moins complètement thrombosées par des amas tumoraux florides, sans thrombose cruorique. De même des ganglions régionaux sont envahis : par exemple au voisinage de l'uretère gauche dont la muqueuse, elle n'est pas néoplasique, ou de la veine cave inférieure.

La stroma réaction autour de ces disséminations tumorales est d'intensité très variable, tantôt nulle, tantôt richement cellulaire, tantôt fibreuse et même hyaline avec surcharge calcique.

La prostate. Dans tous les prélèvements existe une prostatite aiguë ou subaiguë : tissu interstitiel parsemé de fibrose ou de cellules rondes en îlots, glandes tantôt atrophiques, tantôt normales, tantôt hystisées sur des sympexions fortement calcifiés, tantôt en métaplasie malphigienne absolument régulière et dépourvue de tous caractères permettant de la rapprocher de l'invasion tumorale observée par ailleurs. Dans quelques lobules, les tubes sont ulcérés et en rétention purulente.

Mais alors que la prostate elle-même n'offre aucune image tumorale, la tumeur vésicale par contre essaime quelques boyaux intra lymphatiques entre les faisceaux musculaires sphinctériens. La muqueuse prostatique de l'urèthre, elle, est seulement inflammatoire.

L'envahissement métastatique de cette tumeur est important.

Poumons : Dans les poumons, il prend la forme de micro-embolies dispersées dans une multitude de branches artériolo-capillaires pulmonaires ; la circulation bronchique et le réseau lympathique sont respectés, y compris les ganglions hilaires ; le tissu pulmonaire est en outre modifié par des lésions de pneumonie réticulée athropho-hypertrophique modérées mais diffuses, on note enfin une surcharge calcique des lames élastiques sur quelques artères distales et des basales sur certaines branches.

Vertèbres. Dans les vertèbres, les nodules observés macroscopiquement sont faits de larges massifs ramifiés dans un stroma fibreux qui semble parfois dessiner l'emplacement des lamelles osseuses. Au centre des nodules métastatiques, l'ostéolyse est complète ; plus en périphérie, persistent des lamelles grêles mêlées de travées osseuses réformées, mal organisées ; la moelle est encore fibreuse et largement envahie de travées tumorales.

Au pourtour des nodules, alors que l'os est de structure presque normale, que la moelle est d'aspect congestif et hématopoiétique, s'observent encore de petits boyaux néoplasiques, certains en situation intracapillaire manifeste. La tumeur, dans ses localisations osseuses, a une différenciation malphigienne souvent plus poussée qu'ailleurs, avec quelques aspects de maturation diskératique ; les boyaux les plus volumineux sont le plus souvent nécrosés.

Hypophyse. Dans l'hypophyse elle-même, on n'observe pas de métastases : la glande est de volume sensiblement normal, la proportion des différents types cellulaires dans l'adéno hypophyse est impossible à apprécier valablement sur les colorations standard utilisées, mais on note en particulier à la périphérie, congestive, de la glande de nombreux aspects vésiculeux, centrés sur une substance anhiste souvent calcifiée. La neuro hypophyse est d'aspect normal, mais c'est dans de petits vaisseaux des enveloppes méningées et, surtout, de la tige pituitaire, que s'observent des embolies tumorales florides ; elles ont le même degré de différenciation assez poussé que les métastases vertébrales.

En dehors de cette dissémination tumorale, l'examen des autres viscères fournit un certain nombre de données.

Moelle épinière. La moelle épinière est de structure normale, excepté la présence de nombreux corps amylacés calcifiés dans les cordons.

Cœur. Le cœur est le siège d'un œdème interstitiel diffus. Un assez grand nombre de fibres offrent des aspects dégénératifs localisés : certains segments, souvent vacuolés, sont marqués d'une surcharge calcique souvent intense, à leur contact, s'observe parfois une réaction cellulaire macrophagiques. De nombreuses lames élastiques artérielles sont calcifiées. L'endocarde est soulevé par quelques nodules d'épaississement fibrinoïde de tissus sous-endocardique, sans calcifications. L'épicarde est normal.

Reins. La médullaire des deux reins contient des lésions de calcinose intra-tubulaire très étendues, avec de place en place une érosion épithéliale soulignée d'un petit infiltrat inflammatoire. De nombreux petits foyers de néphropathie interstitielle sont dispersés dans le cortex ; ils sont de tous âges, fibreux ou plus ou moins inflammatoires ; cependant un grand nombre de néphrons semble respecté ; le bassinet porte un revêtement normal ; là encore, la surcharge calcique atteint également de nombreuses basales tubulaires et leurs élastiques artériolaires.

Pancréas. Les fragments de pancréas sont dans un état de fixation extrêmement défectueux. Il semble toutefois qu'il n'y ait dans ce fragment ni métastases, ni lésions inflammatoires, ni anomalies de la répartition des tissus exo et endocrine.

Rate. La rate est dans son ensemble le siège d'une atrophie corpusculaire diffuse et d'une discrète fibrose réticulaire, et l'on note des aspects de surcharge calcique tantôt sur le réticulum, tantôt sur la média des artérioles pénicillées. Il existe, en outre, un petit nodule sous-cortical nécrotico-hémorragique et un peu désorganisé contenant des îlots de métaplasie myéloïde.

Foie. Dans le foie, les régions centro-lobulaires sont soulignées par une surcharge pigmentaire considérable, dans les cellules souvent atrophiques ; partout les cellules de Kupfer sont multipliées et turgescentes. Ici encore, les lames élastiques artérielles sont soulignées par une surcharge calcique qui marque également une partie du réseau grillagé. Les petites saillies sous-capsulaires observées macroscopiquement sont de petits adénomes biliaires kystiques, absolument bénins.

Le tube digestif a fait l'objet de prélèvements étagés.

Dans le colon, la valvule ileo caecale, l'intestin grêle, on n'observe pas de modifications notables des muqueuses, mais une hyperplasie importante du système nerveux intrinsèque, y compris des cellules ganglionnaires et y compris dans le grêle.

Le mésentère et le mésocolon sont libres de métastases, y compris les voies lymphatiques et veineuses.

L'estomac a des parois normales.

L'œsophage a des parois normales, les petites saillies observées à l'œil nu dans la paroi du pharynx sont des glandes salivaires accessoires, de structure mixte, qui sont considérablement hyperplasiques, sans kystes ni autres anomalies et sans remaniements inflammatoires.

Glandes salivaires. Les glandes salivaires ont le même aspect d'hyperplasie simple, absolument diffus. On remarque, en outre, une métaplasie malphigienne des canaux excréteurs, étendues, mais parfaitement régulière.

Thyroïde. La thyroïde est modifiée par un goître diffus, presque uniquement macro-vésiculaire, qui forme également les masses latéro-thyroïdiennes observées à l'examen macroscopique, ce goître est dépourvu de signes histologiques d'hyperactivité, ainsi que de remaniements inflammatoires notables ; mais, de place en place, la substance colloïde est envahie de microcalcifications.

Parathyroïdes. Les parathyroïdes sont légèrement augmentées de volume, mais le tissu glandulaire actif, qui est d'aspect normal, est dissocié par d'assez nombreuses vésicules adipeuses. Il n'y a donc pas d'hyperplasie para-thyroïdienne.

Testicules. Ils sont d'aspects normaux.

Les surrénales enfin et surtout, les surrénales comme on l'avait noté macroscopiquement, sont tuméfiées par une hyperplasie corticale considérable, pratiquement diffuse, les formations nodulaires ne sont qu'ébauchées par l'enroulement des travées glandulaires, il s'agit de grands spongyocites d'aspect sécrétoire actif. Il n'y a ni infiltrat inflammatoire ni métastases tumorales. A côté de cette corticosurrénale hyperplasique, la médullaire est d'aspect normal.

EN CONCLUSION

Etaient associées chez ce malade :

— une récidive loco-régionale de la tumeur vésicale ; c'est un épithélioma malphigien avec métastases vertébrales, artérielles pulmonaires et à la tige pituitaire ;

— une surcharge calcique assez diffuse, avec en particulier une atteinte segmentaire des fibres cardiaques, et une atteinte artériolaire généralisée ;

— des anomalies diverses :

  — adénomes biliaires du foie ;

  — hyperplasie diffuse des glandes salivaires ;

— goître diffus ;

— hyperplasie cortico-surrénale bilatérale énorme.

Parmi ces lésions, il nous semble intéressant de souligner 3 points :

— A partir d'une tumeur vésicale, traitée superficiellement à sa première récidive, car elle avait été jugée histologiquement bénigne, s'est développé un carcinome très invasif avec diffusions métastatiques.

Les métastases sont ganglionnaires, vertébrales, ce qui n'est pas courant. Les métastases pulmonaires ont été seulement découvertes à l'examen histologique, car, malgré leur diffusion aux deux poumons, elles restent strictement limitées à la circulation artérielle et artériolaire pulmonaire ; de même, c'est l'examen histologique systématique qui a mis en évidence des métastases dans la tige pituitaire.

— Des anomalies diverses des tissus exo et endocrines sont associées. On ne peut s'empêcher de rapprocher leur coexistence, fait curieux. et la présence de métastases dans la tige pituitaire.

Commentaires

Il s'agit donc d'un malade de 69 ans, présentant un cancer vésical avec quelques métastases osseuses et qui est mort rapidement dans un tableau d'hypercalcémie aiguë avec alcalose sans hyperphosphorémie.

L'existence de parathyroïdes normales anatomiquement et histologiquement, la faible diffusion des métastases osseuses nous ont amenés à envisager la possibilité d'un syndrome hypercalcémique para-néoplasique. Malheureusement, la rapidité de l'évolution ne nous a pas permis de pousser plus avant les investigations pour confirmer cette hypothèse. Un autre fait très important est à noter : l'hyperplasie de la thyroïde et surtout des cortico-surrénales qui, associée à une hypokaliémie permanente, malgré une recharge potassique importante, peut faire évoquer un hypercorticisme associé.

Bien que la plupart des auteurs signalent une hypokaliémie au cours des syndromes hypercalcémiques para-néoplasiques, il ne nous semble pas exclu que notre malade présentait aussi un hypercorticisme paranéoplasique.

Nous laisserons volontairement ce dernier point de côté pour ne considérer que le syndrome hypercalcémique.

Quelques observations récentes de la littérature française posent des problèmes analogues à la nôtre ; nous nous permettrons d'en rappeler deux.

BOUR et Collaborateurs (4) rapportent l'observation, dans « Pathologie et Biologie », numéro 14, 1968, d'une femme atteinte d'un cancer du rein, diagnostic suspecté devant une colique néphrétique hématurique et confirmé par l'existence d'une déformation pyélo-calicielle à l'urographie et l'existence de métastases osseuses.

La particularité de leur observation tient à :

1) L'existence d'une paralysie isolée du VI gauche rapportée à une compression métastatique au niveau de l'orbite ;

2) à un syndrome neuro-musculaire prédominant à la racine des membres et qui a fait évoquer :

— une polymyosite mais le taux des enzymes musculaires était normal ainsi que la biopsie musculaire ;

— une polyradiculo névrite métastatique mais le liquide céphalo-rachidien était lui aussi normal ;

— une neuropathie para-néoplastique mais l'absence de troubles sensitifs objectifs, la persistance des réflexes ostéo-tendineux, la prédominance proximale des signes ont fait éliminer ce diagnostic. Les auteurs ont donc évoqué, devant l'hypercalcémie à 150 mg, un syndrome neuro-musculaire lié à cette hypercalcémie devant l'asthénie musculaire et l'hypotonie très marquée.

3) Enfin existait un grand syndrome hypercalcémique marqué par : anorexie, constipation, vomissements, polydipsie sans polyurie et à l'électrocardiogramme de troubles de la repolarisation. Cependant il n'y avait pas d'augmentation de la calciurie des vingt-quatre heures, ce fait étant sans doute lié à une importante insuffisance rénale que confirmait un effondrement de la cléarance de la créatinine. Surtout ils ont pu mettre en évidence une chute de la phosphorémie ; ils signalent son caractère exceptionnel au cours des cancers secondaires des os, associé à une diminution du taux de réabsorption du phosphore dont la valeur normale est de 73 à 97 %.

Ils insistent à juste raison sur cette chute du taux de réabsorption du phosphore qui, le soulignent-ils, a tendance à augmenter si l'apport alimentaire en phosphore est insuffisant, or leur malade étant anorectique.

Ils discutent ensuite les différentes causes capables d'entraîner une chute du taux de réabsorption du phosphore. L'insuffisance rénale que présentait leur malade ne leur paraît pas à elle seule suffisante pour expliquer cette chute ; ils évoquent donc en conclusion l'existence d'un syndrome d'hyperparathyroïdisme paranéoplastique. Malheureusement ils ne purent pratiquer l'autopsie de leur malade, ce qui ne permet donc pas d'éliminer formellement un hyperparathyroïdisme primitif décompensé à l'occasion de la néoplasie.

SORS, BOUSSER, CHOMETTE, DECROIX (5) ont publié dans le N° 5 de 1968 des Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation d'un malade présentant un syndrome hypercalcémique au cours de métastases ostéolytiques d'un cancer de la prostate.

Il s'agit d'un homme de 67 ans hospitalisé en juillet 1967 pour un cancer du poumon avec métastases osseuses.

Déjà en juillet il se plaignait d'une douleur de la hanche gauche et la radio avait montré une lyse étendue de l'aile iliaque gauche. La vitesse de sédimentation était à 36-68, les phosphatases acides à 6 unités, les alcalines à 19 UB. L'examen clinique montrait un essaimage de nodules sous-cutanés, le toucher rectal un nodule dur et infiltré au niveau de la prostate, la radio de poumon montrait une adénopathie hilaire droite, la bronchoscopie avec biopsie montrait qu'il s'agissait d'un cancer secondaire à point de départ génito-urinaire. Un bilan radiologique est alors pratiqué qui met en évidence un foyer lytique de la voûte cranienne et de la tête humérale droite ; un traitement œstrogénique est alors mis en route mais l'état clinique s'aggrave rapidement : des troubles psychiques apparaissent et l'électro-encéphalogramme montre des signes de souffrance généralisée.

Une calcémie est alors faite qui révèle un taux de 153 mg avec une calciurie à 198 mg par 24 heures mais le malade était incontinent. Il n'y avait pas de polyurie. Les autres examens complémentaires étaient à peu près normaux ; un traitement est mis en route par le Mannitol et la Prednisone, cependant la calcémie reste élevée, le malade tombe dans le coma et malgré la mise en route d'un traitement par perfusions de phosphates mono et disodiques à pH 7,4, le décès survient le lendemain.

L'autopsie mit en évidence un carcinome prostatique ; il n'y avait pas d'autres métastases osseuses que celles décelées du vivant du malade, les parathyroïdes avaient un volume normal mais une texture dense et hyperplasique. Devant ce tableau, les auteurs évoquent l'existence d'un syndrome hypercalcémique para-néoplasique.

Le syndrome hypercalcémique

Bien qu'il entraîne une symptomatologie riche, le syndrome hypercalcémique est souvent reconnu tardivement car l'on n'y pense que trop rarement.

Les désordres qu'il entraîne sont d'apparition rapide, d'évolution déroutante et sont quasi constants dès que la calcémie dépasse 140 milligrammes par litre.

Ce tableau comporte :

1) **Une asthénie** très précoce et existant dans 77 % des cas,

— une anorexie,

— des nausées, des vomissements,

— une constipation,

— des douleurs abdominales qui pourraient être rattachées à une pancréatite dont on connaît la fréquence au cours des hyperparathyroïdies.

2) **Des signes cardio-vasculaires.**

a) Hypertension artérielle présente dans 30 % des cas (Earl), qui est peut-être due à la vaso-constriction artériolaire provoquée par le calcium ; en effet :

— BELMAN et ENGFELDT ont prouvé l'existence au cours des hypercalcémies de spasmes vasculaires au niveau du rein.

— RASMUSEN a montré que le calcium entraînait une libération d'adrénaline par la médullo-surrénale.

b) Des signes électriques avec raccourcissement de l'espace QT et risque de fibrillation si un traitement digitalique est prescrit, risque accru en cas d'hypokaliémie fréquemment associée.

3) **Des troubles psychiques** polymorphes mais toujours au premier plan :

Marqués par :

— une obnubilation allant parfois jusqu'au coma,

— une confusion mentale, voire un délire aigu.

Des manifestations neurologiques, marquées au minimum par une hypotonie musculaire avec diminution des réflexes ostéo-tendineux mais qui sont parfois beaucoup plus marqués, réalisant au maximum une atteinte pseudo-paraplégique (Castaigne).

Dans certains cas l'atteinte de la force musculaire segmentaire est à

prédominance proximale avec réflexes ostéo-tendineux conservés et réponse idio-musculaire affaiblie (Bour).

Quant à l'électroencéphalogramme, étudié par Moore, il montre un enregistrement lent, diffus, avec des paroxysmes à prédominance frontale. En fait, aucune anomalie spécifique.

5) **La soif** constitue un signe essentiel :

— soit par action du calcium sur les centres diencéphaliques ;

— soit du fait d'une tubulopathie avec polyurie, complication fréquente de l'hypercalcémie.

5) **Des signes rénaux.**

— isosthénurie pitresso résistante de pathogénie non encore élucidée, pouvant entraîner deux types d'insuffisance rénale :

a) les hypercalcémies aiguës expérimentales entraînent une diminution de la filtration glomérulaire, et au miscroscope électronique des lésions des cellules tubulaires ;

b) les hypercalcémies chroniques entraînent d'abord des lésions sur les tubes collecteurs puis apparaît ultérieurement un aspect de néphropathie interstitielle.

Le tableau biologique au cours des cancers avec hypercalcémie

1) **Avec métastases osseuses.**

a) L'hypercalcémie.

Aussi surprenant que cela puisse paraître, une hypercalcémie supérieure à 105 milligrammes ne se rencontre que dans 14 % des cas, bien que les métastases soient parfois très étendues. Nous verrons plus loin que l'ostéolyse ne suffit pas, sans doute, à expliquer l'hypercalcémie au cours des cancers avec métastases.

b) La phosphorémie est augmentée dans seulement 20 % des cas et dépasse 45 milligrammes par litre.

c) Les phosphatases alcalines sont souvent augmentées de façon modérée, mais les chiffres deviennent sans signification s'il existe une métastase hépatique.

d) L'hypercalciurie est dans 40 % des cas supérieure à 250 milligrammes par 24 heures (RICKEWAERT).

2) **Sans métastases osseuses.**

La calcémie est supérieure à 200 milligrammes dans 26 % des cas.

Une hypophosphorémie n'est retrouvée que dans un tiers des cas.

Les phosphatases alcalines sont augmentées dans 72 % des cas.

Une hypokaliémie est parfois retrouvée mais non constamment.

Terrain des hypercalcémies paranéoplasiques

1) **Au cours des cancers sans métastases.**

L'homme semble plus souvent touché que la femme (deux fois contre une). C'est l'inverse pour l'adénome parathyroïdien. L'âge varie de 23 à 78 ans.

Quant au siège de la tumeur, il est des plus variables mais est dans la plupart des cas rénal ou bronchique et dans ce dernier cas il s'agit le plus souvent d'un cancer épidermoïde.

LEPRAT a colligé 54 observations de syndromes hypercalcémiques correctement étudiés (cf. tableau).

Tableau 1

d'après Mme A. Cabau - C. Dubost et J. Leprat

54 OBSERVATIONS D'HYPERCALCEMIE « PARANEOPLASIQUES »

Tumeur	Référence	Sexe Age	Ca	P	Inter-vention	Parathyroïdes	Remarques
K du rein	PLIMPTON 1956	M 49	127-141	26-34	oui		
» »	» »	M 47	130-140	25-29	oui		
» »	» »	M 73	148	27	non	N	
» »	» »	M 67	135	34	non	N	
» »	ALANIS 1959	M 63	114	20	oui		Récidive de l'hypercalcémie lors de l'apparition de métastases
» »	Case records	F 75	128	37	oui	N	
» »	NEJM 1961	M 60	124-140	24-32	oui		
» »	COPE 1961	F non précisé	↗	↘	oui	N	
» »	» »	non précisé	↗	↘	oui		
» »	DAVID 1962	M 57	113-126	33-20	non	N	
» »	BOURNE 1964	M 69	143-169	34	oui		
» »	LAMBERG 1964	M 42	127-136	26-34	non	N	A l'autopsie : une métastase osseuse costale
» »	GOLDBERG 1964	F 61	120	20		N	PTH dans la tumeur.
» »	LYTTON 1965	M 48	> 140	< 30	oui	N	Récidive de l'hypercalcémie avec l'extension des métastases.
K des bronches	CONNOR 1956	M 69	↗	↘	oui	non décrites	Rechute de la tumeur et de l'hypercalcémie. Puis retour à la normale de la calcémie et découverte à l'autopsie d'une nécrose de toute la masse tumorale
» »	» »	M 62	↗	↘	oui	non décrites	
» »	PLIMPTON 1956	M 59	157-169	29	non	non retrouvées	
» »	» »	F 76	169	29	non	très petit adénome dans une glande	Autopsie : pas de cellules néoplasiques dans les poumons (a eu de la radiothérapie). Découverte d'un réticulo-sarcome de la rate
» »	NEJM 1957	M 60	118-136	26	non	hyperplasie	
» »	GOLD 1959	M 48	155-174	30-40	non	N	
» »	CAREY 1962	M 78	170	non mesuré	non	N	
» »	FRY 1962	M 73	150	25	non	non retrouvées	
» »	MASSARD 1962	M 48	200	34	non	hyperplasie	
» »	HOREAU 1965	M 54	119-126	32-23	non		
» »	SNEDECOR 1964	M 64	118-135	21-28	non		
Ovaire	PLIMPTON 1956	F 48	157-179	21-31	oui	N	Récidive et hypercalcemie 6 mois après l'intervent.
» »	ABONAV 1959	F 46	140-176	16-29	oui		
Ovaire	BREIDHL 1962	F 40	178-200	15-24	non	N	
» »	NOENINCHX 1962	F 45	161	31	oui		
Utérus	PLIMPTON 1956	F 69	196	23	non	N	Récidive 4 ans après hystérectomie pour K de l'endomètre.
» »	» »	F 53	151	36	non	N	Métastase rétropéritonéale 12 ans après hystérectomie pour K de l'endomètre.
» »	STONE 1961	F 34	137-225	27-29	non	hyperplasie	Métastase pelvienne d'un K du col. Chute de la calcémie après ablation de 3 des 4 parathyroïdes.

Tableau 1 bis

d'après Mme A. Cabau - C. Dubost et J. Leprat

LES HYPERCALCEMIES DITES « PARANEOPLASIQUES »

Tumeur	Référence	Sexe Age	Ca	P	Intervention	Parathyroïdes	Remarques
Utérus	SEFTEL 1965	F 53	130	22	oui		Récidive d'un léiomyosarcome 7 ans après hystérectomie.
» »	HOREAU 1965	F 56	125-188	23	non	non retrouvées	Métastases d'un néo du col
Vessie	COPE 1961	non précisé	↗	↘	oui	N	Nouvelle hypercalcémie lors de la récidive de la tumeur.
» »	LOEBEL 1962	F 62	133-160	43-46	non		
» »	SVANÉ 1964	F 67	191	16	non	N	
Pancréas	LUCAS 1960	M 49	160-180	22-30	non	N	
» »	MAGNENAT 1961	F 50	150-170	29-35	non		
» »	CRAVEN 1962	F 66	212	24		N	
» »	SNEDECOR 1964	F 52	148-161	16-20	non	N	
Foie	NEJM 1953 Case records	M 74	127-156	34-50	non	N	Enorme hémangio-sarcome du foie et K de la prostate.
»	SAMUELSON 1963	M 52	110-130	22-34	non		Cholangiocarcinome du foie.
»	KELLER 1965	M 23	202	44	non	N	Hépatome.
Colon	NEJM 1963 Case records	M 77	186	20	non		PTH dans la tumeur.
Vulve	SCHATTEN 1958	F 72	144-190	26-17	oui	N	Rechute de l'hypercalcémie avec récidive locale.
Cou	NEJM 1964 Case records	M 75	134-170	24-37	non	hyperplasie	
Gencive	NEJM 1964 Case records	M 71	150	27	non	N	
Œsophage	SNEDECOR 1964	M 50	170-191	19,5-37	non	N	
Lymphosarcome	SNEDECOR 1964	M 51	152-172	36-45	non	N	Chute de la calcémie après ablation de 3 parathyroïdes sur 4.
Pénis	EVERETT 1965	M 60	126	34	oui		
Hodgkin	PLIMPTON 1956	F 50	134-231	19-36		N	
» »	DAVID 1962	M 48	155-169	24-26		N	Retour à la normale de la calcémie sous traitement par moutardes à l'azote.
Fibroblastosarcome	BRICAIRE 1965	M 42	170-190	50-55	non	3 N 1 hypoplasique	

⇒ en outre

JORDAN (3) relève sur 260 leucoses le plus souvent aiguës que 2,5 % d'entre elles présentaient une hypercalcémie sans lésions osseuses ; dans tous les cas sauf un existait une hypophosphorémie ; dans tous les cas les parathyroïdes ont été vérifiées.

2) **Au cours des cancers avec métastases.**

BOUR ne collige que 7 observations, en fait leur nombre est certainement beaucoup plus élevé car trop souvent on se borne à considérer l'hypercalcémie comme la conséquence directe et unique de l'ostéolyse.

Siège de la tumeur et des métastases	Age et sexe	CaS mg/l	PS mg/l 19-36	CaU mg/l 24 h	PU mg/	Phosphatases alcalines	Urée sanguine	T.R.P. %	Résorption sous-périostée	Dosage de la P.T.H.	Parathyroïdes	Chute de CaS sous corticoïdes	CaS normalisé après ablation de la tumeur	Retour à l'hypercalcémie de la tumeur après récidive	Protéines sériques Alb. Glob.	Eliminations H+/24 h	Auteurs
Hodgkin + crête iliaque	50 F	128-231	19-36	260 427	—	5,3 B	Nor.	—	—	—	Normales	Cas Cau.	—	—	.74	—	Plimpton (33)
Utérus + crête iliaque	69 F	170-195	23	—	—	6,2 B	Nor.	—	—	—	Normales	—	—	—	—	—	Plimpton (33)
Carcinome B + côte	69 H			—	—	—	—	—	Oui	—	—	—	Oui	Oui	—	—	Connor et al. (11)
Rein	—			—	—	—	Nor.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Case Records (47)
Sein + vertèbre	F	126	28	—	305	—	0,60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Bieder (6)
Utérus + vertèbre	F	128	33	—	785	—	0,45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Bieder (6)
Rein	52 F	142	23,25	102	450	6,9 B	0,55	66,3	—	—	—	—	—	—	63	27 mEq	Bour et al.

MONTANDON (7) publie sept observations de cancers avec hypercalcémie (sept cancers du sein, un cancer bronchique, un cancer de la vésicule biliaire). Dans trois cas, les métastases sont soit uniques soit peu étendues. Malheureusement, dans aucun cas ils n'ont poussé les investigations à la recherche d'une hypercalcémie para néoplasique.

GAULT (20) signale en outre un cas d'hypercalcémie au cours d'un cancer bronchique avec métastases osseuses, alcalose, hypokaliémie et hypercortiasme (observation en tout point comparable à la nôtre). Une parathyroïdectomie subtotale fut pratiquée sans effets.

Mécanisme de l'alcalose au cours des hypercalcémies

RICHET, AMIEL et ARDAILLOU (12) ont étudié le mécanisme de l'alcalose au cours des états hypercalcémiques.

Une hypercalcémie avec alcalose peut se rencontrer :

— dans le Syndrome de Burnett ;

— dans les néoplasmes avec ostéolyse ; nous reviendrons plus loin sur cette étiologie qui nous semble dans certains cas fort discutable.

— elle est plus rare au cours des hyperparathyroïdismes 30 % des cas.

Ils démontrent que l'hypercalcémie modifie à elle seule l'équilibre acido-basique.

1) **Une hypercalcémie provoquée** par des sels de calcium entraîne une acidurie : le pH urinaire baisse, l'acidité titrable augmente ainsi que l'excrétion des ions H+.

Mais LEMAN et LENNON (15) ont montré que la présence de calcium en quantités importantes dans l'urine est la source d'une surestimation de l'acidité titrable lorsque cette dernière est mesurée directement. Ils concluent que pour déterminer de façon exacte l'acidité titrable il est nécessaire de faire la somme des acides organiques et de l'acidité liée aux phosphates.

2) **Une hypercalcémie même modérée et brève** entraîne une acidurie paradoxale ; la réponse rénale est donc inadaptée et ne fait qu'entretenir le désordre métabolique.

Quant à la PTH elle a un rôle inverse de celui du calcium sur l'équilibre acido-basique :

— NORDIN a montré qu'elle augmente le pH urinaire en favorisant l'excrétion de bicarbonates.

— LLOYD a montré que le pH sanguin après parathyroïdectomie pour adénome augmente.

Il nous semble donc qu'il faut introduire une distinction entre :

a) **les syndromes pseudo-hyperparathyroïdiens au cours des cancers** où existent :

— hypercalcémie ;

— hypophosphorémie ;

— chute du taux de réabsorption tubulaire du phosphore (à faire sous

régime de restriction phosphorée car le TRP varie chez un même malade en fonction du régime) ;

— un pH normal ;

— voire comme l'a montré Halver (16) une augmentation du transfert tubulaire du glucose qui serait constamment élevé chez les hyperparathyroïdiens.

Tous ces signes témoignent d'une hypersécrétion de PTH ou de substance PTH-like.

b) **Les hypercalcémies paranéoplasiques** où manquent souvent l'hypophosphorémie, la diminution du TRP, et surtout, où existe une alcalose incompatible avec une hypersécrétion de PTH car, comme l'ont montré Delbanck, Kahn, Toussaint et Lambert, dans ces syndromes hypercalcémiques paranéoplasiques existent une diminution de l'excrétion des bases et une augmentation de l'acidurie.

Pathogénie de l'hypercalcémie au cours des cancers avec métastases ostéolytiques

WOODWARD sur 700 tumeurs avec métastases osseuses ne retrouve unes hypercalcémie que dans 18 % des cas.

Lorsqu'un malade présente un cancer avec métastases osseuses et une hypercalcémie, on a peut-être trop souvent tendance à rattacher les troubles biologiques à la lyse osseuse. Cependant cette opinion nous semble devoir être discutée. L'ostéolyse joue certainement un rôle dans la génèse de l'hypercalcémie (8) mais ne semble pas à elle seule suffisante. Le métabolisme phospho-calcique au cours des cancers secondaires des os avec hypercalcémie a été longuement étudié par RICKEWAERT et DE SEZE (9).

Ils ne retrouvent une hypercalcémie que dans 14 % des cancers avec métastases osseuses. Leur statistique est parallèle à celle de WOODWARD (18 %) ; SWYER (14 %) ; GRIBOFF (10 %).

Ils insistent surtout sur le fait qu'on ne peut établir de parallélisme entre l'étendue des lésions osseuses visibles radiologiquement et l'importance de l'hypercalcémie. Ils signalent que dans certains cas une hypercalcémie supérieure à 150 milligrammes peut se voir en cas de métastases peu étendues voire uniques.

D'autre part à l'aide du calcium radio-actif, ils ont étudiés 7 cancers secondaires des os :

— Dans 2 cas il y a une hyperabsorption-calcique osseuse ;

— Dans 5 cas une hypofixation osseuse avec une résorption normale ou faible mais jamais augmentée.

Ils pensent donc que l'ostéolyse à elle seule, ne suffit pas à expliquer l'hypercalcémie.

Par ailleurs, MIROUZE (6) rappelle que chez l'animal, l'ostéolyse se produit dans des zones non envahies par le processus tumoral après implantation expérimentale de tissus cancéreux.

Enfin on comprendrait mal que la lyse osseuse ne libère que du calcium et entraîne une hypercalcémie sans hyperphosphorémie, hors dans de nombreux cas on signale une hypophosphorémie ; bien qu'existent des métastases osseuses.

Très rapidement on pensa que le cancer lui-même et non l'ostéolyse était responsable du syndrome biologique, la survenue de l'hypercalcémie ayant une signification hautement péjorative. Plusieurs théories ont été avancées :

1) **Sécrétion par la tumeur d'une substance PTH-like.**

ALBRIGHT et REFENSTEIN furent les premiers à émettre cette hypo-

thèse après avoir publié l'observation d'un malade ayant un cancer du rein avec une métastase sacrée et un tableau biologique évoquant une hyperparathyroïdie. Devant la gravité du tableau clinique, ils crurent à un adénome parathyroïdien, firent une intervention exploratrice sur le cou qui fut négative.

Beaucoup d'auteurs depuis se sont ralliés à cette théorie surtout si ce cancer hypercalcémiant ne s'accompagne pas de métastases osseuses, si les parathyroïdes sont normales à l'intervention ou à l'autopsie, si l'exérèse de la tumeur entraîne une chute de la calcémie, sa récidive une réapparition du syndrome biologique.

Ainsi CONNOR, THOMAS et HOWARD en 1956 publient l'observation d'un homme de 63 ans ayant un cancer bronchique associé à une hypercalcémie et à une hypophosphorémie. Après exérèse de la tumeur la calcémie revint à la normale pour réaugmenter lors de la récidive. Elle se normalisa à nouveau peu avant le décès du malade : à l'autopsie ils découvrent une nécrose de la masse tumorale.

PLIMPTON et GELLHORN (25), sur 10 cancers avec hypercalcémie (2 cancers du poumon, 4 cancers du rein, 2 cancers de l'endomètre, 1 cancer de l'ovaire, 1 maladie de Hodgkin) montrent que dans 3 cas l'exérèse de la tumeur normalise la calcémie. On compte actuellement 18 cas où l'exérèse de la tumeur a normalisé la calcémie.

C'est en fait TASHJIAN (30) qui en 1964, a apporté la preuve formelle d'une sécrétion de substance PTH-like par la tumeur. Il a mis au point une réaction de déviation du complément capable de déceler des quantités de l'ordre de 10 millimicrogrammes de susbstance PTH-like.

Il fait agir sur l'extrait de la tumeur ou de ses métastases un antisérum de lapin immunisé par la PTH bovine purifiée.

La fixation du complément permet de mettre en évidence la réaction immunologique ; de mesurer la quantité d'antigène présente dans l'extrait de la tumeur et, par étalonnage avec de la PTH purifiée, le contenu humoral du tissus tumoral.

Dans leur première observation il s'agissait d'un malade présentant un cancer du rein avec une métastase pulmonaire. Le tissu rénal contenait 10 millimicrogrammes par gramme de substance PTH-like, la métastase pulmonaire 39 millimicrogrammes.

Il est à noter que la technique de dosage était plus sensible pour la métastase pulmonaire.

Une contre-épreuve fut pratiquée : chez le même malade du tissu non tumoral entraîna une réponse négative ; chez un autre cancéreux ayant la même localisation mais sans hypercalcémie, la réaction fut là aussi négative.

TASHJIAN a ainsi testé 12 cancers avec hypercalcémie. Dans 6 tumeurs (3 cancers du rein ; 1 cancer des bronches ; 1 cancer du pancréas ; 1 cancer du colon) ses résultats démontraient l'existence d'une substance douée des propriétés immunologiques voisines de celles de la PTH humaine.

Cependant, 6 tumeures testées ayant donné des résultats négatifs, certains auteurs ont envisagé un autre mécanisme. D'autant que parfois le syndrome biologique n'est pas celui d'une hyperparathyroïdie mais est réduit à une simple hypercalcémie sans ou avec alcalose.

La tumeur pourrait donc sécréter une substance analogue à la vita-

mine D, entraînant une augmentation de l'absorption intestinale ou une mobilisation accrue à partir du squelette.

Les tenants de cette hypothèse s'appuient sur les travaux de GORDON qui a montré que la substance hypercalcémiante extraite du sérum de certains malades atteints de cancer du poumon, n'entraînait pas, tout comme la vitamine D, de résorption de la corticale du crâne du rat ; hypothèse plausible chez notre malade qui ayant une alcalose, ne pouvait avoir une hypersécrétion de PTH.

Enfin dans 4 observations les parathyroïdes ont été retrouvées augmentées de volume ; d'autres hypothèses ont été ainsi avancées :

— sécrétion par la tumeur d'une substance stimulant les parathyroïdes, substance qui, d'ailleurs n'a jamais été isolée ;

— mais on peut tout aussi bien évoquer une simple coïncidence, le cancer ne faisant que révéler une hyperparathyroïdie préexistant. En fait dans aucune observation on n'a signalé de signes d'ostéite fibro-kystique tels ceux que l'on rencontre dans l'hyperparathyroïdisme primitif.

Au total, outre le rôle du décubitus, de l'ostéolyse, l'hypercalcémie au cours des cancers semble pouvoir relever de plusieurs mécanismes :

— substance PTH-like ;

— susbstance analogue à la vitamine D.

Encore faut-il pour exiger le diagnostic de syndrome paranéoplasique, isoler une de ces substances et s'assurer de l'intégrité des parathyroïdes soit par l'intervention imposée parfois par l'urgence d'un syndrome d'hypercalcémie aiguë, soit par l'autopsie.

Une autre hypothèse a été évoquée par NETTER (22) qui rapporte l'observation d'une malade atteinte d'un cancer du sein avec métastases osseuses et hypercalcémie, cette dernière ayant disparu après implantation d'ytrium dans la selle turcique. Il pense que l'hypercalcémie serait due à une perturbation d'un centre voisin de l'hypophyse. Observation à rapprocher de celle de notre malade qui avait des métastases dans la tige pituitaire. Au total bien des hypothèses ont été formulées, aucune d'entre-elles n'apporte une totale satisfaction si ce n'est celle de TASHJIAN.

Sa théorie est, certes fort satisfaisante, mais elle demande encore quelques confirmations avant d'être acceptée sans réserves.

Traitement des hypercalcémies aiguës

Des acquisitions récentes sont venues modifier le traitement des états hypercalcémiques aigus et en ont semble-t-il sensiblement amélioré le pronostic qui cependant reste toujours très grave.

Il reste cependant difficile de juger de l'efficacité des nouvelles drogues proposées faute d'un recul suffisant.

1) Il ne faut pas omettre de lutter contre le rôle nocif du décubitus ; de petits mouvements actifs sont capables d'aider à diminuer la négativité du bilan calcique. Ceci a été démontré par Clark et Rafan tant sur le plan métabolique qu'isotopique.

Les hormones sexuelles sont à proscrire au cours des cancers génitaux : elles ne font qu'aggraver l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale.

2) **De nombreuses thérapeutiques ont été essayées** (19) :

a) **L'EDTA** qui forme avec le calcium ionisé un complexe covalent très stable ; mais il n'est pas dépourvu d'inconvénients : son action brutale peut entraîner une hypocalcémie sévère, son action est fugace et ne dure que quelques heures, enfin il peut être responsable de néphrites toxiques et de troubles de la coagulation.

On ne peut dépasser une dose de 50 milligrammes par kilogramme et par jour ce qui est notablement insuffisant pour traiter une hypercalcémie aiguë.

b) **Le citrate de sodium** qui lui aussi forme un complexe filtrable est de peu d'intérêt car trop vite métabolisé.

c) **Le sulfate de sodium** signalé en 1960 par Kowarski pour le traitement d'une hypercalcémie aiguë de l'enfant et dont le mode d'action a été démontré par Walser semble plus intéressant :

— Le sulfate forme avec le calcium un complexe à liaison faible mais suffisant pour abaisser la calcémie et favoriser l'excrétion.

— Le sodium a, lui aussi, une action calciurique dont le mécanisme a été étudié par DVARTE et WATSON (14) : sous l'influence de perfusions salées se produit une inhibition purement proximale de la réabsorption du calcium ; inhibition moins importante que la réabsorption du sodium. Le mécanisme de l'inhibition de la réabsorption calcique n'est pas clair mais serait en partie actif.

On contrôle facilement par ce traitement la calcémie et il n'y a pas de risques d'hypocalcémie, mais il faut en donner beaucoup, 2 à 3 litres par jour environ, ce qui n'est pas sans inconvénients si existe une insuffisance rénale associée, d'autre part son action est fugace et enfin il entraîne une élimination de potassium et de magnésium et impose donc une surveillance électrolytique étroite.

d) Les corticoïdes qui ont un mécanisme d'action inconnu ont souvent été essayés ; ils semblent agir comme un facteur anti-vitamine D en diminuant l'absorption du calcium exogène, en diminuant la résorption osseuse, en augmentant le calcium fécal.

Fait essentiel, ils n'agissent que dans les hypercalcémies avec ostéolyse et surtout sur les métastases, peut-être en faisant régresser le processus tumoral et en diminuant l'hyperrésorption osseuse.

3. Une place à part doit être réservée aux **phosphates neutres** qui constituent la plus récente acquisition thérapeutique. Déjà en 1952, Albright a montré qu'un régime riche en phosphates réduit l'hypercalcémie des hyperparathyroïdiens. Mais c'est surtout Goldsmith et Ingbar qui ont proposé l'emploi de perfusions de phosphates anorganiques (1 à 2 g/24 h). A doses suffisantes ils sont les seuls à produire un bilan calcique positif tout en faisant baisser la calcémie. Ils agissent directement sur l'os en favorisant la précipitation de sels phosphocalciques entraînant ainsi la formation et la minéralisation osseuse. Ils sont dépourvus, semble-t-il, d'effets électrolytiques secondaires, mais peuvent toutefois être responsables de diarrhée. Parfois ils entraînent une diminution remarquable des douleurs dans les hypercalcémies par ostéolyse.

Cependant, depuis que leur emploi se généralise, certains accidents ont été signalés :

— HECKMAN et WALSH insistent sur le risque d'hypernatrémie que de telles perfusions peuvent entraîner ;

— au contraire SHACKNEY et MASSON ont récemment signalé deux cas où l'administration de phosphates intra-veineux a entraîné une chute du sodium plasmatique, une hypocalcémie et une hypotension avec insuffisance rénale aiguë.

L'autopsie a montré chez un des malades une nécrose corticale bilatérale et des calcifications dans les reins, le cœur et les poumons.

Quant à la thyrocalcitonine, elle commence à être utilisée en thérapeutique. Elle entraîne chez l'homme normal, hypo ou hyperparathyroïdien, une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium et du phosphore : cette action paraît indépendante de celle de la P.T.H. (18).

On sait en outre qu'elle inhibe la résorption osseuse, ainsi que l'action résorbante de la PTH, mais il semble que chez l'animal elle ne fasse baisser la calcémie que modérément et temporairement.

Ainsi, MILHAUD (27) a utilisé avec un certain succès des préparations de thyrocalcitonine de porc dans le traitement des hypercalcémies idiopathiques, par contre son action lui a semblé moins évidente dans le traitement des hypercalcémies aiguës. De même, HASS et DOMBACHER ont étudié l'action de la thyrocalcitonine chez 12 malades hypercalcémiques. Dans 11,8 % des cas, ils observent une baisse de la calcémie, mais sans diminution de la clearance du phosphore. Ils concluent également que la thyrocalcitonine ne semble pas être la drogue de choix dans le traitement des hypercalcémies aiguës.

C'est dire l'intérêt de préparations retard encore à l'étude (17). Au total, il semble que si les perfusions de phosphates et l'introduction de la thyrocalcitonine ont apporté une certaine amélioration au pronostic des hypercalcémies aiguës, il n'est pas évident que leur action soit constante ni même dépourvue de dangers.

En conclusion :

Il nous a paru intéressant de savoir si l'hypercalcémie au cours des cancers avec métastases osseuses était due uniquement à l'ostéolyse.

Il semble, hormis les cas où les métastases sont très étendues, qu'il faut aussi admettre la possibilité de syndromes paranéoplasiques au cours des cancers avec métastases ostéolytiques.

Il faut en rechercher la confirmation :

— soit par la chute de la calcémie après exérèse de la tumeur primitive ;

— soit par isolement d'une substance PTH like (procédé de TASHJIAN) ou d'une substance analogue à la vitamine D au sein de la tumeur primitive ou de ses métastases.

— soit par l'existence d'autres anomalies biologiques, telles la chute du taux de réabsorption tubulaire du phosphore, que l'ostéolyse est incapable d'expliquer à elle seule.

Bibliographie

1) SLAMA. Etats paranéoplasiques, aspects cliniques et humoraux. Revue du Praticien. Tome 12, n° 20.

2) CABAN, DUBOST, LEPRAT. Les Hypercalcémies dites paranéoplasiques ; à propos d'un cas simulant une hyperparathyroïdie aiguë. Revue Française d'Endocrinologie clinique. Tome 9, n° 3. Mai-juin 1968.

3) Sérum calcium and phosphorus abnormalities in leukemia JORDAN. JAMA. Vol. 41. 1966 SEPT.

4) BOUR et Coll. Cancer du rein, hypercalcémie, hypophosphorémie, neuromyopathie. Hypercalcémie para-néoplasique. Pathologie et biologie. 1966, n° 14.

5) SORS, BOUSSER, CHOMETTE, DECROIX. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 1968, n° 5.

6) MIROUZE, JAFFIOL. Syndrome hypercalcémique malin au cours d'un carcinome mammaire métastatique. Journal de Médecine de Montpellier. Tome 2, n° 5. Mars 1967.

7) MONTANDON. KORALNIC. Hypercalcémies d'origine tumorale. Helvetica médica acta 1961.

8) RICKEWAERT. DE SEZE. Perturbations phospho-calciques au cours des cancers secondaires des os à formelytique. Pathologie et Biologie, 1965, n° 13.

9) RICKEWAERT. Troubles du métabolisme phospho-calcique au cours des cancers secondaires des os à forme lytique. Revue de Rhumatologie. 1962. 31.

10) PECHET et Coll. Regulation of bone formation and resorbption. JAMA. 43. 1967. 698.

11) JACOBS. Troubles électrolytiques des syndromes para-néoplasiques. Concours Médical. 23 mars 1968.

12) RICHET, AMIEL et ARDAILLOU. Alcalose métabolique, conséquence rénale méconnue de l'hypercalcémie. Presse Médicale, 4 mai 1963, n° 71.

13) SHACKNEY et MASSON. Chute du sodium plasmatique, hypotension et insuffisance rénale aiguë après administration intra-veineuse de phosphates pour hypercalcémie. Annals of Internal Médecine. Mai 1967.

14) DVARTE et WATSON. Calcium resorbption in proximal tubule of dog nephron. American Journal of Physiology. 212.6. JUIN 67.

15) LEMAN et LENON. Une erreur potentielle dans la mesure de l'acidité titrable urinaire. Journal of Laboratory and Clinical Medecine. 67. 6 Juin 1966.

16) HALVER. The tubular transfert of glucose as a mecanism of parathyroid function. Acta Medica Scandinavica. 181 (2). 1967.

17) BRICAIRE. Traitement des hypercalcémies aiguës. Revue du Praticien. Tome 17, numéro 6.

18) ARDAILLOU. Effets de la thyrocalcitonine sur l'excrétion rénale du phosphore, du calcium, des ions H+ chez l'homme normal. Journal de Physiologie. 59. 1 bis. 1967.

19) De SIEBENTHAL. Clinique, pathologie et thérapeutique des hypercalcémies. Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker. 1967.

20) GAULT. Hypercalcémie, cancer bronchique métastatique, hypercosticisme, alcalose, hypokaliémie. Canada med. Assos. 1965, 92, n° 7.

21) HOREAU. Syndrome pseudo-hyperparathyroïdien des tumeurs sans métastases osseuses. Presse Médicale. 11 décembre 1963.

22) NETTER. Une observation de cancer du sein avec hypercalcémie. Etude des effets de la castration et de l'hypophysiologie. Semaine Thérapeutique, n° 5. Mai 1963.

23) O'GRADY. Parathyroid hormone secreting renal carcinoma associated with hypercalcemia and metabolic alcalosis. Am. Intern. Med. 63 November 1967.

24) STIMSON. Calcium metabolism in neoplasic disease. Oral Surgery. 24. December 1967.

25) PLIMPTON et GELLHORN. Hypercalcémie dans les affections malignes sans destruction osseuse. American Journal of Medecine, n° 21. 750-9. 1956.

26) CAREY. Association d'hypercalcémie et de cancer bronchique. American Revue Resp. Disease. 93.584.6.

27) MILHAUD. Thyrocalcitonine dans le traitement de l'hypercalcémie idiopathique. Science. 154. 794. 1966.

28) VERBANCK. TOUSSAINT. KAHN. LAMBERT. Hypercalcémie et alcalose en dehors du syndrome de Burnett. Presse Médicale 68. 1529. 1960.

29) GOLDBERG. TASHJIAN. Renal carcinoma containing a parathoémone like substance. American Journal of Medecine. 1964. 36.806.

30) TASHJIAN. LEVINE. MUNSON. J. Experimental of Medecine. 1964. 119. 467.

31) Differential diagnosis of hypercalcemia. New England Journal of Medecine. 274.647. 7. 24 mai.

32) LAMBERG. Hypercalcemia i, rénal carcinoma. Acta Médica Scandinavia. 1964. 176.187.

33) ROSENBERG. Humoral syndromes associated with non endocrines tumors. Ann. Inter. Med. 1964. 61.

34) BIEDER. Troubles du métabolisme phospho-calcique dans les formes ostéolytiques des cancers secondaires des os. Mémoire pour l'obtention du CES de Rhumato. 1963.

35) BAKER. Abnormalities of calcium metabolism in malignancy. Am. J ; Med. 1956. 21. 274.

36) BONTOUX. A propos des métastases lytiques du cancer de la prostate. Revue de Rhumatologie. 1964. N° 10.

37) TURKINGTON. Bronchogenic carcinoma simulating hyper-parathyroidism. Cancer, 19, mars 1966.

39) LAMBERG. Hypercalcemia in renal carcinoma. Acta Medica Scandinavica. 1964. 176. 187.

40) LIONG. L'électrocardiogramme dans l'hypercalcémie. Presse Médicale. 58. 223.

42) GRAHAM. L'hyppercalcémie des cancers du sein. Surgery Gynecology and Obstetrics. 117, 709-14. 1963.

Vu
et permis d'imprimer

Le Recteur
de l'Académie de Paris

Vu

le doyen
de la Faculté